

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn
Direktor Prof. Dr. Selter

Die Bedeutung der Darmbakterien für den Menschen und ihre Abhängigkeit von der Art der Ernährung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

Vorgelegt am 19. Januar 1939

von

Hans Heidbreder

aus Bonn am Rhein

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

Referent: Prof. Dr. Selter

Korreferent: Prof. Dr. Tiemann



Meiner lieben Mutter!



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Bedeutung der Darmbakterien für den Abbau der Nahrungsprodukte.

Neben den verschiedensten Verdauungssäften, die die Verdauungsdrüsen des menschlichen Körpers auf den Nahrungsbrei beim Durchgang durch den Magen-Darmtraktus einwirken lassen, helfen die Fermente der Darmbakterien, besonders in den unteren Darmabschnitten mit, die einzelnen Nahrungsstoffe ihres Eigencharakters zu entkleiden und ihre Spaltprodukte in einen für den Körper aufnahmefähigen Zustand zu bringen. So lebt der Mensch in einer echten Symbiose mit diesen Bakterien mannigfachster Art.

Die Mikroorganismen benützen hierbei die Spaltung der Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette als eigene Energiequelle. Sie zerlegen das Eiweiß durch hydrolytische Spaltung über Albumosen, Peptone und Peptide zu Aminosäuren und Aminobasen. Manche Bakterienarten (Bakt. proteus) zerlegen diese noch weiter in stickstofffreie Verbindungen wie Fettsäuren, Kohlenwasserstoffe der verschiedensten Art, Alkohole und Amoniak. Andere Bakterienarten (Bakt. putrificus, Bakt. proteus u.a.) bilden aus den schwefelhaltigen Eiweißkörpern den für Wirtskörper wertlosen Schwefelwasserstoff, das Indol und Skatol, die den charakteristischen Geruch der Faekalien ausmachen.

So kommt es durch die Tätigkeit der eiweißspaltenden Symbionten im Darne niemals zur Bildung von freiem Stickstoff. Nur eine zu starke Entwicklung von Gasen und Säuren kann unter Umständen zum Meteorismus mit mechanischer Schädigung des Darmes und zu mehr oder weniger starken Reizung der Darm Schleimhaut führen.

Die Gruppe der milchsäurebildenden Bakterien benützen als Energie- und Nahrungsquelle die Kohlehydrate, die sie meist in Kohlen- und Milchsäure aufspalten.

Diese Tätigkeit der großen Bakterienmenge (etwa ein Drittel der ausgeschiedenen Kotmengen besteht aus Bakterienleibern, von denen 90—99% schon abgestorben sind), regt neben ihrer Abgabe von Verdauungsfermenten, durch Säurebildung die Peristaltik des Darmes an und regelt mit den Kalorien- und Mineralienstoffwechsel (Kloß). Daneben bringt die normale Gasentwicklung der Bakterien die gesamte Darmschleimhaut in einzelnen Abschnitten nacheinander zur Entfaltung und fördert rein mechanisch, neben der chemischen Einwirkung auf die Darminnervation, den regelrechten Transport der Faeces. Die Frage, ob die Verdauungsvorgänge auch ohne Anteil der Darmbakterien vor sich gehen könnten, ist von den meisten Forschern, die sich mit der Lösung dieses Problems beschäftigen, ablehnend beantwortet worden.

Nuttall und Thierfelder haben versucht, Meerschweinchen, die durch Kaiserschnitt gewonnen waren, mit steriler Nahrung und in steriler Umgebung aufzuziehen. Die Tiere gingen am zehnten Tage ein; sie hatten aber an Gewicht zugenommen. Schöttelius konnte unter den gleichen Bedingungen Hühnchen bis zu dreißig Tagen am Leben erhalten; diese Tiere hatten im Gegensatz zu den Kontrolltieren, die mit bakterienhaltiger Nahrung aufgezüchtet wurden, nicht an Gewicht zugenommen. Danach würde die Behauptung von Menki zu Recht bestehen, die von den Darmsäften aufgeschlossene Nahrung könne ohne Hilfe der Bakterien nicht resorbiert werden. Doch ist immerhin zu bedenken, daß die verwendeten Nahrungsstoffe wohl steril waren, aber auch kaum Vitamine enthielten.

Beim Vergleich eines Stuhlausstrichs eines Erwachsenen mit dem eines Säuglings, solange er noch Brustmilch-ernährung bekommt, findet man beim gefunden Erwachse-

nen ein Gewirr der verschiedensten Formen von Bazillen und Kokken, unter denen die Colikeime vorherrschend sind, beim Brustmilchsäugling dagegen zur Hauptsache *Bac. bifidus* und *Bac. acidophilus* und ein wenig Colibazillen. Die Stuhlflora des Säuglings entwickelt sich in den ersten 4—20 Stunden post partum. Die ersten Keime gelangen durch den Mund beim Geburtsakt durch den Kontakt mit den mütterlichen Organen und bei dem darauffolgenden Baden durch den Anus in den Darm.

Die Mekoniumflora bietet am ersten Tage ein buntes Bild mit Kokken (meist große Diplokokken), einige Colibazillen, Gasbrand- und Heubazillen und vereinzelte Hefezellen. Die Gesamtzahl der Keime bleibt aber weit hinter der Keimzahl der späteren Milchstuhlflora zurück. Vom zweiten Tage an, Brustmilchernährung vorausgesetzt, tritt ein plötzlicher Wechsel in der Zusammenfassung der einzelnen Keimarten ein, und es beginnt der *Bac. bifidus* und der *Bac. acidophilus* diese Flora bis zu 90% zu überwuchern. Es verschwinden zuerst die feinen Stäbchen (Colibazillen), die sporenhaltigen Köpfchenbakterien (Heu- und Gasbrandbazillen), dann die Kokken. Nach einem Tage meist sieht man fast nur noch den *Bac. bifidus* und den *Bac. acidophilus* und einige wenige Diplokokken; und dieses Verhältnis bleibt in gleicher Weise vorherrschend, solange die ausschließliche oder überwiegende Brustmilchernährung andauert.

Bei künstlicher Ernährung vom ersten Tage an vollzieht sich der Wechsel von Mekoniumflora zu Kuhmilch-Stuhlflora viel langsamer. Man findet in der Folgezeit und beim Vergleich mehrerer Präparate eine große Menge Colikeime, weniger *Bifidus*- und *Acidophilus*-Bazillen, verschiedene Arten Gram-positiver Stäbchen, die bei dem Individuum auch in der Mekoniumflora enthalten waren, und Diplokokken zusammen mit großen und kleinen Streptokokken (*Mikrococ. ovalis* u. *Streptococ. lacticus*). Es ergibt sich also ein wesentlich reichhaltigeres Bild als beim gleichaltrigen Brustkind. Die

täglich größer werdenden Mengen der Beikost, die sich von Tag zu Tag mehr der Vollkost der Erwachsenen angleicht, bedingen ein Überwuchern hauptsächlich der Coli-keime ohne Unterschied bei den einzelnen Formen der künstlichen Ernährung (Upton St. Louis). Die Stuhlflora des älteren Säuglings ähnelt demnach mehr und mehr der des Erwachsenen mit konstantem Gleichgewicht zwischen Sacharolyten und Proteolyten.

Beim Erwachsenen überwiegen, je nach Art der Ernährung, in der Regel die Gram-negativen Keime, zur Hauptsache die Colibazillen, die Gram-positiven Stäbchen und Kokken. Neben *Bac. coli* finden sich *Bac. lactis aerogenes*, Streptokokken, Diplokokken, Proteusarten, wenig *Bac. subtilis*, Clostridien und spärlich Hefen. Als Anaerobier werden die Butter säurebazillen gefunden, von denen manche dem Fränkel'schen Gasphegmonobazillus nahe stehen. Neben diesen obligaten Darmbewohnern kommen die verschiedensten Bakterienarten vor, die, mit der Nahrung verschluckt, trotz der Säuresperre des Magens, ihre Lebensfähigkeit bewahrt haben und mit dem Kote ausgeschieden werden, ohne im Darm für sie günstige Lebensbedingungen vorgefunden zu haben; ihnen kommt keine größere Bedeutung zu. Wie Versuche mit magnetisch verschließbaren Bomben, die eine Besiedelungsprobe den einzelnen Darmabschnitten entnahmen, ergeben haben, werden durch den Magen, auf Grund seiner physiologisch-chemischen Besonderheit, nicht alle Keime aus den oberen Verdauungsorganen und der Nahrung abgetötet. So sind die obersten Abschnitte des Jejunum schon besiedelt (Colibazillen, Kokken, *Bac. lactis aerog.*). Die Keimzahl steigt abwärts zu stark an, findet im Dickdarm durch die längere Verweildauer des Chylus ihren Höhepunkt und sinkt im Enddarm und in der Stuhlflora, die keine wesentlichen Unterschiede mehr aufzeigen, wieder etwas ab.

Oberhalb der Bauhini'schen Klappe findet unter normalen Verhältnissen keine Fäulnis, nur Gärung statt, un-

terhalb, im Coecum und Colon, werden die letzten unveränderlichen Nahrungsteilchen von den fäulniserregenden Bakterien angegriffen und aufgespalten. Die Flora von Dünndarm und Dickdarm ist nicht so scharf voneinander unterschieden, wie man es auf Grund ihrer physiologischen Eigentümlichkeit erwarten würde. Viele gleiche Arten, die im Dünndarm vergären, werden im Dickdarm unter den andersartigen Ernährungsbedingungen zu Fäulniserregern. Die meisten dieser Arten mit Doppelleistung gehören zur Gruppe der obligaten Anaerobier. Aber auch das *Bac. coli* bildet bei Abwesenheit von Kohlehydrate Indol. Die Zusammenlegung der Darmflora ist in ihren einzelnen Bakterienarten genau auf die einzelnen Bausteine der Nahrung abgestimmt.

Die Kohlehydrate (Zellulose, Stärke, Zucker) werden von der großen Gruppe der Milchsäure-bildenden Bakterien angegriffen und zu Zucker geringerer Wertigkeit, zu Milchsäure vorwiegend und zu Kohlenensäure abgebaut. In der Hauptsache besitzen dieses Spaltvermögen das *Bac. coli*, *Bac. lactis aerogenes*, *bifidus* und *acidophilus* und Enterokokken. Der weitaus wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist der Colikeim, der bei gesundem Erwachsenen und gemischter Kost auch zahlenmäßig die anderen Darmbewohner überwuchert, und dessen Wachstum am üppigsten im Dickdarm zu finden ist. Nissle hat einzelne Colirassen unterschieden, die eine verschieden starke antagonistische Fähigkeit den Darminfektionen gegenüber haben sollen (Typhus, Paratyphus, Dysenterie usw.). Er fand bei chronisch Darmkranken, Typhusbazillen-Träger und -Dauerausscheidern Colirassen, die vorübergehend oder dauernd die Fähigkeit, aus Kohlehydrate Säure und manchmal auch Gas zu bilden, verloren hatten. Diese Colirassen ordnete er unter den Begriff der Paracoliarten. Er fand bei 63 Fällen von Obstipation 54%, bei 35 Fällen von Dyspepsie 54% und bei 70 Fällen von Colitis 70% Paracoliarten; bei allen Patienten aber wiesen die Colikeime eine deutliche Minderwertigkeit auf, die in einer geringeren Färbkraft auf der Endplatte bestand.

Daher empfahl er für die Therapie die Einführung von fermenttätigen Coliraffen, die er aus der Stuhlflora gesunder Erwachsener züchtete, welche nachweislich einen Typhus überstanden hatten. Diese Coliraffen zeigten auf der Platte ein starkes Überwuchungsvermögen gegenüber Typhus- und Paratyphuskulturen (Nissle-Index). Nissle wandte dieses Präparat (Mutaflor) an bei Colitis, Fäulnis- und Gärungsdyspepsie, chronischer Obstipation, Bazillenträgern, bei Magen- und Darmgeschwüren, bei Auschlägen (einschl. Milchschorf und Nesselfucht), bei Arthritis deformans, urica und postdysenterica, bei Ischias, bei Colipyelitis und Colicystitis, bei perniziöser Anaemie, bei Dysmenorrhoe und Migräne. Bei genügend langem Gebrauch des Präparates will er öfters einen entsprechenden Erfolg gesehen haben.

Das Nahrungseiweiß wird von Bakterien durch peptonisierende Fermente angegriffen und zu Peptonen, Aminosäuren, Schwefelwasserstoff, Indol und Skatol abgebaut. Nur ein geringer Teil dieser meist toxischen Spaltprodukte wird durch den Dickdarm aufgenommen und kann sofort im Körper entgiftet werden. Unter pathologischen Zuständen im Körper, kann eine abnorme Zerlegung des Darminhaltes zum Bild der Autointoxikation führen.

Von diesen Gedankengängen getragen, wollte Metchnikoff, als einer der Ersten, in dem Überwuchern der Kohlehydrat- und Eiweiß-spaltenden Bakterien die Ursache für ein frühzeitiges Altern der zivilisierten Menschen sehen. Er bezeichnete speziell den Dickdarm, das Organ, in dem die stärkste Gärung und Aufspaltung der Nahrungsreste stattfindet, als das lebensverkürzende Organ des Menschen. Die Spaltprodukte, die einer übermäßigen Bakterienwucherung entstammen, sollten im Ablauf der Lebensjahre zu einer sicheren Selbstvergiftung des Körpers, zu einer entzündlichen Reizung der Gefäßintima und in deren Gefolge zu einer Verkalkung der Gefäßwand führen. Er glaubte durch tägliches Trinken

von Yoghurtmilch eine ausschließliche Milchsäure-Flora im Darne herbeiführen zu können und dadurch die eiweißspaltenden Bakterien und Colibazillen zu verdrängen. Seine Theorie hat sich in der Folgezeit in all ihren Konsequenzen nicht bewahrheitet.

Fette werden von den Darmbakterien, analog den Verdauungsfermenten des Körpers, in Glycerin und Fettsäuren gespalten, und es werden so letzte Fettreste aus der Nahrung dem Wirtskörper in aufnehmbarer Form zur Verfügung gestellt. Zur Hauptfläche entfalten die Bakterien diese Tätigkeit im Dickdarm.

II. Abhängigkeit der Darmflora von der Art der Ernährung.

Der prozentuale Anteil der einzelnen Bakterienarten ist bei normaler Kost (gemischte Kost) und gesundem Erwachsenen für jede Person konstant. Wie nach den bisherigen Ausführungen zu erwarten ist, ändert sich dieses Gleichgewicht zwischen Sacharolyten und Proteolyten grundlegend, wenn eine der Grundlagen der Darmflora, die Kost, geändert wird.

Von den Gedankengängen Metchnikoffs ausgehend hat Schieblisch gezeigt, daß sich bei weißen Ratten durch extreme Kostformen Darmflorotypen erzielen lassen, die stark von der Norm abweichen. Er ernährte eine Gruppe der Versuchstiere rein vegetabilisch und fand nach fünfzehn Versuchstagen 29% lange Milchsäurebakterien und nur 3% Colibazillen, nach 30 Versuchstagen 81% lange Milchsäurebakterien und 1% Colibazillen und nach 45 Versuchstagen wieder 28% lange Milchsäurebakterien aber auch 23% Colibazillen. Er stellte also fest, daß bei länger dauernder, vegetabilischer Kostform die Darmflora die Tendenz zeigt, zu den Werten der gemischten Kost zurückzukehren und das gestörte Gleichgewicht wieder herzustellen.

Die zweite Gruppe wurde in wechselnder Weise mit Laktose gefüttert. Hierbei ließ sich nach längerer Versuchsdauer eine reine Flora von Milchsäure-bildenden Bakterien erzielen. Jede Darmfäulnis hörte auf; es konnten sogar die Colikeime vollständig verdrängt werden. Eine stark saure Reaktion der Nahrung war nicht erforderlich. Das Verfüttern von Kulturen der einzelnen Milchsäure-bildenden Bakterienarten ohne Laktosezugaben führte zu keiner Änderung in der Zusammensetzung der Darmflora. Er fand schon nach drei Versuchstagen 89%, nach dem

fünften Tag 98 0/0 und nach dem siebten Tag 100 0/0 Milchsäurebakterien; und bei längerer Versuchsdauer wurden diese nicht mehr unter 90 0/0 herabgedrückt.

Die dritte Gruppe der Ratten wurde auf reine Fleischkost gesetzt. Dabei wurden die Milchsäurebakterien ganz unterdrückt; es traten plötzlich neue, Gram=positive, gasbildende Bakterienarten auf. Er fand nach 10 Tagen 43 0/0 Colibazillen, 43 0/0 Gram=positive Bakterien und nur 4 0/0 Milchsäure=Streptokokken. Nach 60 Tagen 45 0/0 Gram=positive Bakterien, nur 5 0/0 Colibazillen und 5 0/0 Milchsäurebakterien.

Zu gleichen Ergebnissen kam Henneberg, dem es auch beim Menschen gelang, durch Zugabe von Milchzucker zur Nahrung die Milchsäurebakterien auf 90 0/0 Anteil an der Darmflora zu steigern. Er fand, daß die verschiedenen Versuchspersonen verschieden auf Milchgenuß, Zucker=genuß (auch Feigen und Datteln) bzw. Bakterienzufuhr reagieren. Milch (pasteurisiert) mit Milchzuckerzusatz hatte den größten Einfluß auf Anreicherung des eigenen Milchsäure-Bakterienbestandes. Zur künstlichen Ansiedelung von Kulturen der einzelnen Milchsäure-Bakterienarten war die gleichzeitige Zufuhr von Milchzucker oder Fruchtzucker erforderlich. Es konnten durch Käsegenuß neue Arten von Milchsäurebakterien angesiedelt werden, und auch die eigenen Milchsäurebakterien reicherten sich bei Zufuhr neuer Arten an; besonders schnell haftete *Streptoc. faecium*. Sämtliche (geprüften) stäbchenförmige Milchsäure-Bakterien vermehrten sich, besonders die stark säuernden Volutinbildner, die aus dem Säuglingsdarm gezüchtet waren. Am schnellsten verschwand bei Rückkehr zur gemischten Kost *Streptobact. casei*, und am längsten hielt sich eine kleinzellige Käsestreptokokken=Art. *Bact. coli* wurde durch alleinigen Milchgenuß nicht verringert.

Über den Einfluß der reinen Fleischernährung auf die Darmflora des Menschen liegen, von amerikanischen Autoren meist, folgende Ergebnisse vor: Torrey, John C. (Newyork 1931) fand bei zwei Versuchspersonen, von

denen die eine über 1 Jahr und die andere 10 Tage ausschließlich fettes und mageres Fleisch aßen, ein Abfinden der Bakterienzahl im Anfang auf 50⁰/₀; es waren *Acidophilus*, *Bifidus*, *Streptokokken*, *Enterokokken* vermindert, weniger *Coli*. In den ersten 5 Monaten wurde *Bacillus Welchii* stark vermehrt. Es ergaben sich im gesamten keine Anhaltspunkte, das reine Fleischkost bei längerer Versuchsdauer die Fäulnisvorgänge im Dickdarm begünstigen.

In einer anderen Untersuchung (1932) bei 3 Versuchspersonen, von denen zwei 13 Monate und die dritte 10 Tage die Fleischdiät durchführten, gibt Torrey ähnliche Ergebnisse bekannt. Die auf die Hälfte verminderte Keimzahl hielt bei einer Person während der ganzen Zeit des Versuches an, während bei der zweiten die Bakterienzahl wieder auf 15⁰/₀ unter der Norm anstieg. Nach Abschluß des Versuches stiegen bei Beiden die Zahlen wieder zu normalen Werten an. Besonders stark nahm *Bact. Welch-Fraenkel* zu (bis auf das 10 millionenfache der normalen Werte).

Über den Einfluß von reiner Rohkostdiät auf die Darmflora ist in der Literatur nichts angegeben. Durch das freundliche Entgegenkommen der Kneipp'schen Kuranstalt in Münstereifel konnte ich bei vier Patienten dahinzielende Untersuchungen anstellen. Es kamen drei gesunde Personen zur Beobachtung, deren Stuhl vor Beginn der Kur (nach gemischter Kost), nach zwei Tagen und nach acht Tagen Rohkost und bei der vierten Person nach vierzehntägiger Rohkost und nach zweitägiger Normalkost untersucht wurde.

Verabfolgt wurde:

Obst und Gemüse-Rohkost-Salate, rohe Hafer- und Weizenflocken, Puffreis-Mais.

Sahne oder Vollmilch, Zitrone, Gartenkräuter, geriebene Mandeln und Nüsse.

Kräutertee, alkoholfreie Obstäfte, Buttermilch, dicke Milch.

Graham-Brot-Schrotbrot, Knäckebrot, Butter, Honig.

Die Untersuchungstechnik war bei allen vier Patienten die gleiche. Eine Platinöse der Stuhlprobe wurde mit etwas destilliertem Wasser verrührt, auf einem Objektträger gleichmäßig ausgestrichen und nach üblichem Fixieren in der Flamme nach Gram und danach mit Fuchsin gefärbt. Von diesen Präparaten wurden dann in mehreren Gesichtsfeldern 300—400 Stäbchen und Kokken ausgezählt. Die Stäbchen wurden in Gram-positive und Gram-negative eingeteilt und diese wieder nach großen, mittelgroßen und kleinen Stäbchen geordnet. Die Kokken wurden in große, kleine Einzelkokken und Diplokokken eingeteilt. In den Tabellen ist das prozentuale Verhältnis dieser morphologisch verschiedenen Bakterienarten eingetragen.

Von einem zweiten Teil der Stuhlprobe wurde jeweils eine Öse des Materials auf Gelatine-, Agar- und Endoplaten ausgestrichen, eine weitere Öse in flüssigem Agar ausgeschüttelt und in sterile Petri-Schalen gegossen. Die Endo- und Agarplatten wurden im Brutschrank bei 37 Grad 24 Stunden, die Gelatineplatten bei 22 Grad drei bis vier Tage lang bebrütet. Von den einzelnen Kolonien wurden verschiedene Klatschpräparate angefertigt und ebenfalls nach Gram und mit Fuchsin gefärbt. Auf den Agarplatten, in denen Stuhlmaterial ausgeschüttelt worden war, wurden die Kolonien ausgezählt, die inzwischen gewachsen waren.

Bei allen Patienten hatten die Faeces während der Versuchstage die gewöhnliche, feste Konsistenz; nur bei Patient IV. traten beim Wechsel von 14-tägiger Rohkost zu gewöhnlicher, gemischter Kost Durchfälle auf.

Im einzelnen ergab sich folgendes Bild: (Tab. I S. 16). Bei Patient I, II, III, die in gleicher Weise von gemischter Kost auf die oben angegebene Rohkost übergingen, stieg unter dem Einfluß der Rohkost der Anteil der Gram-positiven Stäbchen und Kokken stetig an, und zwar wurden bei Patient I die Kokken, bei Patient II und III die positiven Stäbchen und Kokken in gleichem

Tabelle I

	Zahl der Ko- lonien	Gram-positive Bakterien						Gram-negative Bakterien				
		Stäbchen			Kokken			Stäbchen			Zusammen	%
		große %	mittel- große %	kleine %	große %	kleine %	Diplo- kokk. %	große %	mittel- große %	kleine %		
A. Nach gemischter Normalkoff:	Patient I 17 900	2,1	0,5	4,2	1,3	8,6	6,6	23,3	4,9	13,1	58,7	76,7
	" II 290	—	2,0	1,7	3,1	4,0	4,0	14,8	2,0	6,0	77,6	85,2
	" III 41 000	—	2,3	—	10,7	1,4	6,5	20,9	4,8	9,7	64,6	79,1
	Patient IV 14 400	—	2,0	3,0	10,0	12,0	8,0	35,0	2,0	20,0	43,0	65,0
B. Nach 2 Tagen Rohkoff:	Patient I 4 700	0,8	3,0	2,0	8,3	9,6	7,6	31,3	—	31,3	37,4	68,7
	" II 820	—	10,0	4,0	3,5	9,0	7,0	33,5	1,5	17,5	47,5	66,5
	" III 3 400	—	2,5	1,3	15,0	11,8	22,5	53,1	5,0	8,0	33,3	46,9
Nach 3 Tagen ge- mischter Koff	Patient IV 39 000	—	7,1	5,2	9,5	12,8	13,0	47,6	3,3	12,3	36,8	52,4
C. Nach 8 Tagen Rohkoff:	Patient I 7 900	1,6	2,6	—	10,0	15,0	4,3	33,5	1,6	13,4	50,9	66,5
	" II 13 000	1,7	9,3	0,5	2,3	15,0	17,0	43,0	2,3	15,0	39,7	57,0
	" III 11 000	0,7	7,8	7,1	13,6	9,3	9,4	47,9	2,1	8,6	41,4	52,1

Maße vermehrt. Bei Patient III war der zahlenmäßige Anstieg der Gram=positiven Bakterien nach zwei Rohkosttagen besonders stark und fiel nach acht Tagen wieder ab. Das Verhalten der Gram=negativen Bakterien, die nach den Untersuchungen auf den Platten meist nur aus Kolonien von Colibazillen bestanden, war bei allen drei Patienten gleich; unter der andersartigen Ernährung sank die Zahl der Colibazillen mehr oder weniger schnell ab. Bei allen Patienten waren die Colikolonien auf der Endplatte schon nach achtfündiger Bebrütung kräftig rot gefärbt, sodaß sich im Gegensatz zu Nissle kein Anhaltspunkt ergab, der etwa auf einen Übergang von Coli-Arten zu Paracoli-Arten oder umgekehrt unter dem Einfluß von Rohkosternährung schließen ließe.

Auf den Gelatineplatten wurde bei den drei Patienten eine Zunahme der verflüssigenden Kolonien beobachtet. Besonders aktiv zeigten sich große, Gram=positive Kokken im Viererverband (Tetragenus), die aus dem Stuhl vom Patient III gezüchtet und während zwei Wochen auf ihre Verflüssigungskraft untersucht wurden. Auf allen Gelatineplatten, die eine besonders starke Verflüssigung aufwiesen (so bei Patient II nach zwei Rohkosttagen), wurden auch diese Gram=positiven Viererkokken gefunden: sodaß ihnen wohl eine starke Verflüssigungskraft zugeschrieben werden kann. Die Stuhlproben des Patienten II waren nach zwei und acht Rohkosttagen besonders reich an meist mittelgroßen, Gram=positiven Stäbchen, die ich zu der Gruppe der Heubazillen rechnen möchte. Der Anteil der Gram=positiven Keime an der gesamten Darmflora stieg bei Patient I von ein Viertel auf ein Drittel; bei Patient II von ein Siebtel auf die Hälfte und bei Patient III von ein Fünftel ebenfalls auf die Hälfte.

Aus der auf den Agarplatten nachweisbaren Zahl der Kolonien geht hervor, daß bei Patient I und III nach zwei Rohkosttagen die Keimzahl absank und dann wieder anstieg ohne den Ausgangswert zu erreichen. Die Zunahme bei Patient II, bei dem die Koloniezahl in gerader

Linie sich auf das 40-fache des Ausgangswertes vergrößerte, wird wohl darin ihre Erklärung finden, daß unter dem Begriff der gemischten Kost die verschiedensten Ernährungsformen untergeordnet werden können. Dafür spricht auch, daß unter dem Einfluß der einheitlichen Diät nach acht Tagen die gefundenen Koloniezahlen der drei Patienten nur noch geringe Unterschiede zeigen, die durch die verschiedenartige Anpassungsfähigkeit des Darmtrakts der einzelnen Patienten an die gleiche Kost bedingt sein dürften.

In einem Selbstversuch habe ich das chemische Verhalten der Colikeime und der Enterokokken nach extremen Kostformen untersucht. Während drei Tage wurde nur Obst (Pflaumen, Mirabellen, Äpfel, Pfirsiche, Bananen, Tomaten, Möhren) und täglich etwa 150 Gramm Brot gegessen. Ein einfacher Ausstrich von Stuhlmaterial (je eine Platinöse) auf der Endo- und Blutplatte ergab keine Paracoliarten und keine Haemolyse.

Ein zweiter Versuch umfaßte wieder drei Tagen mit reiner Fleischkost (Schweine- und Ochsenfleisch, Sardinen, Bücklinge, Speck, Margarine) und täglich etwa 80 Gramm Brot. Auch hier wurden auf der Endplatte keine Paracoliarten gefunden; es traten aber auf der Blutplatte haemolisierende Keime auf, die nicht mit Colikeimen identisch waren.

Da Stuhlausstriche des Menschen nur ein genaues Abbild der letzten Enddarmflora liefern, ohne einen Rückschluß auf tiefgreifende Veränderungen in den höher gelegenen Darmabschnitten zuzulassen, habe ich, als Ergänzung der vorstehenden Beobachtungen an Menschen, bei weißen Ratten die Flora der einzelnen Darmabschnitte (Jejunum, Ileum, Coecum, Enddarm) auf ihre Reaktion bei reiner vegetabilischer und rein animalischer Kost untersucht.

Versuch mit Ratten.

Zu diesen Versuchen wurden neun Tiere gebraucht. Vier Tiere wurden nur mit Hafer und Wasser, drei Tiere

mit Fleisch und Wasser und zwei Tiere mit gemischter Kost (Korn, Milch, Brot, Kartoffeln und Fleisch) gefüttert. Die beiden Tiere mit gemischter Kost wurden nach drei Tagen, von den beiden Gruppen je ein Tier nach fünf, zehn und fünfzehn Tagen mit Leuchtgas getötet. Bei allen Tieren wurde sofort, unter streng sterilen Bedingungen, der Darm in toto entnommen und in seinen einzelnen Teilen (Jejunum, Ileum, Coecum, Enddarm) doppelt abgebunden. Von dem Darminhalt wurde das Material anschließend auf die Platten gebracht und Ausstriche gemacht, wie ich es bei den vorstehenden Untersuchungen bei den vier Patienten geschildert habe. Ratte II und III gingen am fünften Tage nach Versuchsbeginn plötzlich ein. Der ganze Darm war bei beiden blutig imbibiert und der Darminhalt schwarz verfärbt. Der Vollständigkeit halber sind die Ergebnisse beider Tiere in die Tabelle mit aufgenommen worden. Im Einzelnen zeigten bei der vegetarischen Kost die Florabilder der Darmabschnitte bei Ratte I, II, III, IV und V folgende Zusammenfassung: (Tab. II S. 20).

Während der ganzen Versuchsdauer überwucherten im Jejunum die Gram-positiven Keime die Gram-negativen Bakterien; nach fünf Versuchstagen waren die Gram-negativen Stäbchen und Kokken vollständig in die unteren Darmabschnitte herabgedrängt. In gleichem Maße vermehrten sich die Gram-positiven Stäbchen, die nach zehn Versuchstagen auf das dreifache des Normalwertes anstiegen und nach fünfzehn Versuchstagen die Tendenz zeigen zu den Werten bei gemischter Kost zurückzukehren. Coli-Keime wurden nur bei Ratte I nach gemischter Kost auf der Endplatte nachgewiesen; im Gram-gefärbten, mikroskopischen Ausstrich kamen sie bei Ratte II, III, IV und V zahlenmäßig weit unter ein Prozent vor.

Im Ileum wurden unter dem Einfluß der Rohkostfütterung die Gram-positiven Keime von den Gram-negativen Keimen nach fünf Versuchstagen etwas überwuchert; nach zehn Versuchstagen unterdrückten die

Gram-positiven Keime die Gram-negativen vollständig, sanken dann aber zahlenmäßig nach fünfzehn Tagen wieder ab, ohne den Wert bei gemischter Kost annähernd zu erreichen. Dieser Darmabschnitt war zur Hauptfläche von großen Einzel- und Diplokokken besiedelt, die nur bei Ratte IV (nach zehn Versuchstagen) von Gram-positiven Stäbchen überwuchert wurden. Bei dieser Ratte wurden ebenfalls Colikeime nur in der Kultur auf der Endplatte nachgewiesen.

Das Coecum zeigte unter den geschaffenen Versuchsbedingungen ebenfalls ein ständiges Ansteigen der Gram-positiven Keime, die sich am Ende des Versuches mehr als verdoppelt hatten. Nachdem fünf Tage vegetarisches Futter die Gram-positiven Stäbchen vollständig verdrängte, tauchten nach zehn Tagen verschiedenartige, mittelgroße, Gram-positive Stäbchen auf, die von den positiven Stäbchen bei gemischter Kost morphologisch verschieden waren und nur unter den andersartigen Bedingungen der vegetarischen Kost einen günstigen Nährboden gefunden hatten. Sie wuchsen auf der Endplatte in rosaroten, flachen Kolonien; eine Art verflüssigte Gelatine in geringem Maße. In allen Ausstrichen waren Coli zu finden, deren Kolonien auf den Platten die anderen Kolonien zahlenmäßig übertrafen.

Im Enddarm zeigte das Bild der Flora ebenfalls eine Verschiebung in der Zusammenlegung der Keimarten zugunsten der Gram-positiven Bakterien in noch größerem Umfange. Auch hier waren, wie in den oberen Darmabschnitten, die Gram-positiven Stäbchen nach fünf Versuchstagen von den Kokken und Gram-negativen Stäbchen vollständig überwuchert. Erst nach zehn Versuchstagen und am Ende des Versuches wurden wieder positive Stäbchen beobachtet, die das gleiche Verhalten im Ausstrich und auf den Platten zeigten, wie die positiven Stäbchen im Coecum.

Analog den Beobachtungen bei den Rohkostpatienten wird *Bact. coli* von den übrigen Keimen überwuchert; es

sinkt der Anteil der Gram-negativen Keime an der Enddarm-Stuhlflora von $\frac{4}{5}$ über $\frac{2}{5}$ und $\frac{3}{5}$ auf $\frac{2}{5}$; und es findet eine Verschiebung zugunsten der großen und mittelgroßen Stäbchen statt. Es erscheint also durch den Tierversuch die Beobachtung bei den Rohkostpatienten gesichert, daß unter dem Einfluß der Rohkosternährung die Gram-positiven Stäbchen und Kokken und von diesen wieder besonders die Stäbchen vermehrt werden. Das Coliwachstum wird unterdrückt und die Zahl der größeren, Gram-negativen Stäbchen vermehrt. Wie bei den Rohkostpatienten wurden während der Versuchsdauer bei den Ratten in keinem der Darmabschnitte Paracoliarten beobachtet; nach achttündiger Bebrütung zeigten alle Colikolonien auf der Endplatte mehr oder weniger starke, aber deutliche Rotfärbung.

Bei der Versuchsreihe mit reiner Fleischkost waren die Ausgangswerte bei Ratte VI. fast die gleichen wie bei den vorher besprochenen Versuchen: das Bild der Darmflora bei Ratte VI ist, in seinem Verhältnis der einzelnen Keimarten zueinander, morphologisch geordnet, das gleiche wie bei Ratte I. In den einzelnen Darmabschnitten ergab sich bei den drei Versuchstieren VI, VII und VIII folgendes Bild: (Tab. III S. 23).

Aus dem Jejunum wurden schon nach fünf Versuchstagen die Gram-positiven Stäbchen in die unteren Darmabschnitte herabgedrängt, und der Anteil der Kokken vermindert; dafür überwuchern in großem Ausmaße die Colikeime. Es erschienen nach fünf Tagen als neue Arten große und mittelgroße, Gram-negative Stäbchen, die später wieder aus dem mikroskopischen Ausstrich verschwanden und nur noch recht vereinzelt nach zehn Tagen auf den Agarplatten nachgewiesen werden konnten. Nach zehn Versuchstagen fanden sich im mikroskopischen Bild, je zur Hälfte, nur kleine Kokken und Colikeime; und am Ende der Versuchsreihe verschiebt sich dieses Verhältnis noch zugunsten der Colibazillen.

Diese Armut an morphologisch verschiedenen Keimarten zeigte sich im Ileum erst nach fünfzehn

Tabelle III
(Fleischkoft)

Gram-positive Bakterien										Gram-negative Bakterien									
Stäbchen					Kokken					Stäbchen									
große %	mittel- große %	kleine %	große %	kleine %	Diplo- kokk. %	Zu- sammen %	große %	mittel- große %	kleine %	Zu- sammen %	große %	mittel- große %	kleine %	Zu- sammen %					
Ratte VI (Korn, Milch, Brot, Kartoffel)																			
" VII (5 Tage Fleisch und Wasser)																			
" VIII (10 " " ")																			
" IX (15 " " " ")																			
Jejunum																			
Ratte VI																			
" VII																			
" VIII																			
" IX																			
Ileum																			
Ratte VI																			
" VII																			
" VIII																			
" IX																			
Coccum																			
Ratte VI																			
" VII																			
" VIII																			
" IX																			
Enddarm																			
Ratte VI																			
" VII																			
" VIII																			
" IX																			

Tagen, nachdem nach fünf und zehn Versuchstagen große und mittelgroße, Gram=positive Stäbchen neu erschienen waren. Auch hier vermehrten sich die Colikeime auf das Doppelte, sanken dann etwas ab und stiegen nach fünfzehn Versuchstagen auf mehr als das Dreifache des Anfangswertes an. Durch die günstigen Bedingungen für das *Bac. coli* stellen die Gram=negativen Keime nach fünfzehn Versuchstagen den weitgrößten Anteil am Bilde der Ileumflora, die am Anfang des Versuches und nach zehn Tagen über die Hälfte aus Gram=positiven Keimen bestand.

Die Gram=positiven Stäbchen und besonders die Kokken wurden unter dem Einfluß der Fleischernährung im Coecum vermehrt aufgefunden. Es stieg der Anteil der Kokken bei Ratte IX auf das Siebenfache des Ausgangswertes bei Ratte VI; besonders stark wurden die großen Einzelkokken begünstigt. Die Gram=negativen Keime wurden zuerst in geringerem Ausmaße, dann aber, außer *Bac. coli*, fast vollkommen unterdrückt. Die Colikeime wurden bis zum zehnten Versuchstag in die oberen Darmabschnitte, Ileum und Jejunum, hinaufgedrängt und waren also im Coecum weit unter den Wert bei gemischter Kost vermindert. Nach zehn Versuchstagen wurde aus dem Darminhalt ein mittelgroßes, Gram=positives Stäbchen auf der Agarplatte gezüchtet, das Gelatine stark verflüssigte und Sporen bildete.

Die Enddarmflora war in stärkstem Maße von den Kokken aller Größenordnung beherrscht. Dies fand nach zehn Versuchstagen seinen Höhepunkt, wo außer den Kokken nur noch wenig Colikeime gefunden werden konnten. Daneben behaupteten sich Bakterienarten, die keine Gram=Festigkeit zeigten und nach zehn Tagen nur auf den Gelatineplatten in geringer Zahl nachgewiesen wurden. Am Ende des Versuches erschienen sie dann wieder im mikroskopischen Ausstrich. Die Colikeime wurden bis zum zehnten Versuchstag fast ganz aus dem Enddarm in die oberen Darmabschnitte abgedrängt; ihr prozentualer Anteil an der Enddarmflora war aber

nach fünfzehn Tagen wieder auf zwei Drittel des Ausgangswertes angestiegen. Der Anteil der Grampositiven Keime in der Enddarm-Stuhlflora stieg von $\frac{1}{5}$ über $\frac{1}{2}$ auf $\frac{9}{10}$ und sank wieder ab auf $\frac{1}{2}$.

Es werden also bei rein animalischer Kost die Grampositiven Keime, und von diesen wieder die Kokken, stark vermehrt. Dieser Änderung geht ein Überwuchern der Colikeime parallel, die sich bei längerer Versuchsdauer in die obersten Darmabschnitte zurückziehen und hier den Hauptanteil an der Flora bilden. Ihrem scheinbaren Unterliegen im Coecum entspricht ein üppiges Wachstum im Jejunum und ein Wiederaufstieg im Enddarm.

Zusammenfassung.

Im Einklang mit der Literatur hat vorliegende Arbeit zeigen können, daß zwischen dem menschlichen Körper und den Darmbakterien eine echte Symbiose besteht, die für den Menschen durch die aus den Nahrungsmitteln gebildeten und für ihn meist noch verwertbaren Spaltprodukte von großem Nutzen ist. Wertvolle Nahrungsreste würden ohne die Bakterientätigkeit, als nicht genügend abgebaut, den Darm mit den Faeces wieder verlassen und der Darm selbst ein wichtiges Stimulans entbehren.

Die Zusammenlegung der Darmflora ist weitgehend von der Art der Ernährung abhängig. Durch extreme Kostformen lassen sich Darmfloratypen erzielen, die stark von der Norm bei gemischter Kost verschieden sind. Und zwar werden bei Rohkost die Gram-positiven Stäbchen und bei Fleischkost die Kokken vermehrt. Bei beiden Ernährungsformen besteht bei längerer Versuchsdauer die Tendenz, zum Gleichgewicht der Darmflora zurückzukehren, wie sie bei normaler, gemischter Kost vorhanden war. Es scheint somit dieses Gleichgewicht für jedes Individuum, gemischte Kost vorausgesetzt, konstant zu sein.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Selter für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. Greve (Münstereifel) für die freundliche Übersendung der Versuchsproben zu danken.

Literaturverzeichnis.

- Baumgärtel, Ernährung und Darmflora (1937).
- Bienstock, Ueber die Bakterien der Faeces (Zeitschr. f. klin. Mediz. 1884, 7).
- Breit, E., Studien über die Darmflora des Menschen (Inaug.-Diff.).
- Efcher, R., Die chem. Leistungen der säurebildenden Coli-Arten (Inaug.-Diff.).
- Goldwaffer und Klinger, Seasonal variations in the intestinal flora of normal individuals (Zentralbl. d. Bakteriolog. I. 100).
- Haßmann und Herzmann, Ueber die ätiolog. Bedeutung der Paracolibazillen bei enteralen Erkrankungen im Säuglings- und späteren Kindesalter (Zentralbl. d. Kinderheilkunde 1934 56).
- Haßmann und Reuß, Ueber Darmbakterienvariabilität und ihre ätiologische Bedeutung für enterale Störungen im Säuglings- und späteren Kindesalter (Zentralbl. d. Bakteriolog. II. 123).
- Henneberg, W., Beeinflussung der Darmflora durch den Genuß von Milch, Sauermilch, Yoghurt, Reformyoghurt (Acidophilusmilch), Käse und Milchsäurebakterien-Kulturen (Zentralbl. d. Bakteriolog. II, 91).
- Zur Kenntnis d. flächent. Milchsäurebakterienarten. Vorkommen in Mensch und Tier. Ansiedlungsversuch durch Genuß von Milch, Käse und Reinkulturen (Lichtbildervortrag).
 - Untersuchungen über die Darmflora des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der jodophilen Bakterien im Menschen- und Tierdarm, sowie im Kompostdünger (Zentralbl. d. Bakteriolog. II. 95).
 - Die Untersuchungen der Darmflora des Menschen mittels der Deckglas-Agar-Methode. (Zentralbl. d. Bakteriolog. I. 136).
- Joppich, Bakteriolog. Untersuchungen zur kindl. Pyurie (Monatsschrift f. Kinderheilk. 1936. 65).
- Klotz, Die Bedeutung d. norm. Darmflora. (Berliner klin. Wochenschr. 1912 pg. 884).
- Kolle und Hetsch, Bakteriologie. Berlin 1937, 6. Auflage, 1. Band, 18. Vorlesung.
- Kopeloff und Cohen, Lactose and intestinal flora (Zentralbl. d. Bakteriolog. I. 99).
- Kruse, Einführung in die Bakteriologie (1920).
- Küster, Die Bedeutung der normalen Darmbakterien für den gesunden Menschen (Kolle-Wassermann 1912 Bd. 6).

- Manzini, Ricerche sulla flora bacterica aerobica dell'intestino
Nota I, II, III, IV. (Mitteilung a. d. Path. Anat. Institut Bologna).
- Maurer, Die Bakterienflora gefunder, erwachfener Menschen und
ihre Beeinflufung durch den Genuß von Milch u. Milcherzeugniffen.
(Inaug.-Diff.)
- Minkewitsch und Rabinowitsch, Beiträge zur Frage über die
der Herkunft und die fanitäre Bedeutung der citratassim. Abarten
von Coli. (Zentralbl. d. Bakteriologie. I. 137).
- Nissle, Die Coli-Arten und ihre pathog. Bedeutung (Handbuch d.
Mikroorganismen. 6. Bd.).
- Über die Bedeutung bakteriolog. Stuhluntersuch. bei nichtinfektiösen
Darmkrankheiten (Uhlenhuth-Festschrift 1930).
 - Das Problem d. Dysbakterie des Dickdarms und ihre Behandlung
Klin. Wochenschr. 1932, 35).
 - Die Dysbakterie des Dickdarms und ihre Bedeutung für die Heil-
kunde (Therapie der Gegenwart, 1935, 3).
 - Neuere Versuche über Kolondysbakterie und Mutaflora (Münch.
Mediz. Wochenschr. 1936, 44).
- Passini, Studien über fäulniseregende, anaerobe Bakt. d. norm.
menschl. Darmes und ihre Bedeutung (Zeitschr. f. Hygiene 1905, 49).
- Schieblisch, Die Metchnikoff'sche Theorie und der Einfluß der Kost
auf Darmflora, Wachstum, Fortpflanzung, Gebaren u. Blutbild der
weißen Ratte (Zentralbl. d. Bakteriologie. I, 73).
- Schmitt und Straßburger, Die Faeces des Menschen (4. Aufl.,
Berlin 1915).
- Torrey und Montu, The anaerobic intestinal flora of normal
breast-fed and artificially fed infants (Zentralbl. d. Bakteriologie. I, 102).
- dasselbe I, 107.
- Upton, The anaerobic flora of normal breast-fed and artificially fed
infants (Zentralbl. d. Bakteriologie. I, 98).
- Weiß, Zur Kenntnis der Darmflora (Zentralbl. d. Bakteriologie. II, 35).
-

Lebenslauf.

Am 13. Oktober 1912 wurde ich, Hans Heidbreder, zu Oberhausen (Rhld.) geboren. Von 1918—1923 besuchte ich die Volksschule zu Oberhausen, St. Avoird (Lothr.) und Bonn. Im Herbst 1923 trat ich als Sextaner in das Städt. Gymnasium in Bonn ein, das ich Ostern 1932 mit dem Reifezeugnis verließ. Anschließend studierte ich vom S. S. 1932 bis zum W. S. 1935/36 in Bonn, wo ich am 8. November 1934 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im W. S. 1935/36 studierte ich in Freiburg und vom S. S. 1936 bis S. S. 1937 wieder in Bonn. Am 18. Januar 1938 bestand ich das ärztliche Staatsexamen. Als Medizinal-Praktikant war ich vom 1. Februar 1938 bis zum 30. April am Hygienischen Institut Bonn tätig. Anschließend arbeitete ich auf der Inneren Abteilung des St. Marienhospitals auf dem Venusberge, wo ich am 15. August als Lagerhilfsarzt durch das Reich einberufen wurde. Vom 1. November bis zum 1. Februar 1939 war ich auf dem Staatl. Gesundheitsamt Bonn-Land beschäftigt.

Am 1. März 1939 habe ich dann promoviert.
